



TITLE:

移動する細胞集団内での非典型的 カドヘリン Dachsous の細胞間量 差が移動方向を制御する(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

新田, 昌輝

CITATION:

新田, 昌輝. 移動する細胞集団内での非典型的カドヘリン Dachsous の細胞間量差が移動方向を制御する. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20781>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-09-13に公開; Masaki Arata, Kaoru Sugimura and Tadashi Uemura (2017). Difference in Dachsous Levels between Migrating Cells Coordinates the Direction of Collective Cell Migration. Developmental Cell, 42(5), 479-497. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.08.001

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	新田 昌輝
論文題目	移動する細胞集団内での非典型的カドヘリン Dachsous の細胞間量差が移動方向を制御する		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>器官形成やがんの浸潤など様々な場において、細胞が相互作用を維持したまま集団で移動することが知られている。このような細胞集団の移動の方向は、特に正常発生においては厳密に制御されており、その異常は器官形成の異常につながる。細胞集団の移動方向を決定するメカニズムは古くから研究の対象とされ、細胞外に分泌された誘因性因子の濃度勾配が移動方向を制御することが明らかにされてきた。一方で、分泌性の因子だけでなく、移動する細胞間の接着も移動方向の決定に重要な役割を果たすことが知られている。非典型的カドヘリン Dachsous (Ds) はこのような細胞間接着を介して細胞集団の移動を制御し、脊椎動物の心臓の弁や胸骨などの形成に寄与することが示唆されているが、そのメカニズムには不明な点が多い。申請者はショウジョウバエ幼虫の表皮細胞 (larval epidermal cells; LECs) が示す、体の前後軸に沿った集団移動をモデルとして、Ds 依存的な集団移動の仕組みを解析した。LECs は後側の細胞境界上に仮足を形成することによって、後側へと移動していく。申請者はまず、<i>ds</i> の発現をノックダウンした LECs の動態を解析することにより <i>ds</i> が仮足の向きを制御することによって LECs の後側への一方向的な移動を達成していることを見出した。次に、Ds の細胞内局在を可視化することによって、Ds が前後軸方向の細胞境界に偏って局在すること (Ds polarity)、そして、Ds polarity は LECs の前後軸に沿った移動に必要であることを明らかにした。また、細胞境界上の Ds の量は腹部体節中央部で最も高く、体節境界付近に近づくにつれ低くなり、このような前後軸に沿った Ds の量の違い (Ds imbalance) が Ds polarity の形成に十分であることを示した。Ds は別の非典型的カドヘリン Fat (Ft) とヘテロフィリックに結合し、また、非典型的ミオシンである Dachsミオシンは Ds の細胞内ドメインに結合することが先行研究により示されていた。申請者は Ft と Dachsミオシンも、Ds と同様に細胞境界上の局在が前後軸方向に偏っており、さらに両分子とも LECs の前後軸方向の移動に必要であることを明らかにした。さらに、LECs の移動先端側には Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP₃) が局在することを見出した。PIP₃ はリン脂質であり、PIP₂ を PI3K (PI3 kinase) がリン酸化することによって生成される。PI3K のアクティブフォームやドミナントネガティブフォームを発現させると、LECs の移動能そのものが異常になることがわかった。細胞性粘菌の移動では移動先端側に PIP₃ や PI3K が局在し仮足の形成に寄与することから、LECs でも Ds、Dachsミオシンや Fat がPI3K の局在や活性の空間分布を制御することによって仮足の向きを制御することが示唆された。以上の結果から、申請者は、移動する細胞集団に内在する体軸に沿った Ds imbalance が移動方向を規定し、この Ds imbalance を各細胞が Ds-Ft 間の結合を介して読み取ることによって一方向的な集団移動が実現するモデルを提唱した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

細胞接着分子である非典型的カドヘリン **Dachsous (Ds)** は、細胞集団の移動方向を制御することが示唆されていたが、細胞接着分子がどのようにして細胞集団全体のふるまいを決めるのか、そのメカニズムは明らかにされていなかった。**Ds** は進化的に保存された分子であり、様々な動物の器官の形成を制御することが知られている。例えば、*ds* の変異によって細胞集団の移動が異常になると、ヒトやマウスの心臓の弁や胸骨の形が異常になる可能性が提言されていた。しかしながら、子宮の胎児の体内で発生が進むヒトやマウスを用いて、**Ds** が細胞集団の移動方向を制御する仕組みを詳細に調べるのは技術的に困難だった。

申請者はこれらの課題に挑むためにショウジョウバエの **Larval epidermal cells (LECs)** の集団的細胞移動を研究した。**LECs** の移動は体表で、かつ、個体が動かない蛹の時期に起きるため、ライブイメージングによる解析を行いやすい利点があった。得られたデータから画像解析により、細胞の動きやタンパク質の局在を定量的に評価した結果、**Ds** 依存的に移動する **LECs** では後側の **LECs** ほど **Ds** を多く持ち、このような前後方向の **Ds** の細胞間量差によって、**Ds**、**Dachs**ミオシンや **Fat** の細胞境界上の局在が偏り、その結果仮足が形成される方向に偏りが生み出されることを見出した。このメカニズムは、原理的には集団外からの情報がなくとも、方向性を持った集団の移動を駆動できると考えられ、細胞の集団移動が支える器官形成の研究に新しい展開を与えた。また、**Ds** はショウジョウバエからヒトまで多くの動物で器官の形成に関与することが知られており、今後体の構造をつくりだす原理がより詳しく明らかになることが期待される。

申請者が、これまで明らかとなっていなかった **Ds** が細胞集団の移動方向を制御するメカニズムを詳細に解析し、その一端を明らかにしたことは重要である。申請者の発表を踏まえ、*ds* のノックダウンが **LECs** の移動に与える影響について、仮足の表現型や、仮足あるいは移動後端側のマーカーとして用いた分子の局在の解釈、そして細胞死や細胞形態の変化など移動以外の細胞の動態の寄与について議論した。また、**PI3K** や **PIP₃** が **LECs** の移動において果たす役割について、**PIP₃** フォスファターゼである **PTEN** のノックダウンが **LECs** の移動に与える影響について論じ、好中球の移動メカニズムとの相違点を議論した。さらに、**Ds** 依存的に移動する **LECs** と非依存的な **LECs** における **Ds**、**Dachs**ミオシンや **Fat** の局在の違いについても議論した。

本論文の全編を通して、生命科学に関する高度で幅広い研究能力と学識が示されており、生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

平成29年8月31日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日